

Efficacia e tollerabilità di Amtolmetina Guacil assunta in relazione ai pasti nel trattamento sintomatico dell'artrosi

Efficacy and safety of Amtolmetin Guacyl in the symptomatic treatment of the osteoarthritis

G. Biasi, L. Moltoni, C. Acciai, S. Di Martino, R. Marcolongo

Istituto di Reumatologia - Università degli Studi di Siena

SUMMARY

Forty-two patients affected by osteoarthritis have been treated with two parallel schemes, in double blind, according to parallel groups, to have a correct evaluation of the efficacy and safety of Amtolmetin Guacyl administration on a full stomach or empty stomach. As parameters of efficacy the spontaneous pain and the pain caused by movements, the function and joint pain have been considered, while gastric tolerance has been evaluated by means of daily records made by patients and the general tolerance through an annotation of adverse events, vital signs as well as parameters of laboratory. The drug worked for both groups, but it has been particularly efficient in those who have assumed the drug on an empty stomach. The general tolerance has been good and some adverse side effects, concerning the gastric tolerance, have disappeared by reducing the dosage of the drug. As a result of this study we can assume that amtolmetin guacyl is much more efficient when it is assumed on an empty stomach, with its consequent advantages in terms of compliance and its possible utilization in case of need.

Reumatismo, 2001; 53(2):145-150

INTRODUZIONE

Amtolmetina Guacil (2-metossifenil-1-metil-5-p-metilbenzoiipirrol-2-acetamido acetato), un derivato non acidico del tolmetin, è un nuovo farmaco antiinfiammatorio non steroideo (FANS) con proprietà antiflogistiche ed analgesiche simili a quelle di farmaci appartenenti alla stessa classe, ma con superiori effetti gastro-protettivi.

Queste proprietà gastro-protettive sono spiegabili sulla base della presenza, nella molecola di Amtolmetina Guacil, di un radicale vanillico, in grado di stimolare i cosiddetti recettori capsaicina-sensibili o vanilloidi. La stimolazione di questi recettori porta alla liberazione di neuropeptidi gastrointestinali quali il CGRP (calcitonin gene related peptide), il quale produce diminuzione della secrezione acida (1), aumento della produzione di

muco e di ossido nitrico (NO). Gli effetti protettivi di Amtolmetina Guacil sono infatti stati inibiti dalla somministrazione di CGRP 8-37, uno specifico antagonista, e di capsazepina, un antagonista del recettore della capsaicina.

Studi nel modello animale hanno dimostrato inoltre l'azione diretta di Amtolmetina Guacil sulla produzione di NO mediante induzione dell'enzima NO-sintetasi, in grado di contrastare gli effetti lesivi dovuti all'inibizione delle prostaglandine.

Uno studio endoscopico condotto nell'uomo (4) ha confermato una minore incidenza di lesioni gastriche dopo trattamento di 4 settimane con Amtolmetina Guacil, in confronto con un FANS di riferimento (diclofenac), e che le differenze tra i due farmaci in termini di effetti gastrolesivi sono state più marcate nei pazienti con storia clinica di ulcera peptica. Il profilo favorevole di tollerabilità è stato confermato in numerosi altri studi, nei quali Amtolmetina Guacil è stata confrontata con farmaci della stessa classe nel trattamento sintomatico di varie affezioni, a decorso acuto o cronico, a

Indirizzo per la corrispondenza:

Giovanni Biasi, Istituto di Reumatologia, Policlinico le Scotte, Viale Bracci - 53100 Siena - Tel. 0577/233343 - Fax 0577/40450

carico dell'apparato muscolo-scheletrico, quali il dolore post-traumatico (confronto con diclofenac) (5), l'epicondilita acuta (piroxicam) (6), l'artrosi sintomatica (tolmetina) (7).

Ad oggi è comunemente consigliata ai pazienti che assumono FANS per via orale una somministrazione a stomaco pieno, poiché si ritiene che la presenza di cibo nel lume gastrico possa ridurre il contatto diretto tra farmaco e mucosa, anche se non vi sono molte evidenze sperimentali a supporto di queste raccomandazioni. In considerazione dell'ottimo profilo di tollerabilità gastrica, Amtolmetina Guacil somministrata a stomaco vuoto è stata confrontata con diclofenac in una recente prova sperimentale (8), nella quale due gruppi di pazienti con artrosi e con storia clinica di danno gastrico sono stati trattati per 30 giorni: i risultati relativi alla tollerabilità, valutata mediante monitoraggio endoscopico della mucosa gastrica, hanno confermato l'assenza di lesioni dopo trattamento con Amtolmetina Guacil. Al fine di chiarire il profilo di efficacia e tollerabilità di Amtolmetina Guacil in funzione all'assunzione con i pasti, abbiamo confrontato gli effetti della somministrazione a stomaco vuoto e a stomaco pieno in 2 gruppi di soggetti con artrosi sintomatica localizzata.

In un piccolo gruppo di pazienti (n=8) è stato effettuato anche un tentativo di rilevare un eventuale danno gastrico ricorrendo ad una metodica non invasiva come il test di permeabilità al sucrosio. Il sucrosio, o saccarosio, è un disaccaride con peso molecolare simile al lattulosio, che viene rapidamente idrolizzato a glucosio e fruttosio a livello dell'epitelio intestinale. Tuttavia è stato dimostrato che esso attraversa la mucosa gastrica senza essere idrolizzato e che tale permeabilità è nettamente aumentata in presenza di lesioni della mucosa gastrica, con una buona sensibilità e specificità per la patologia gastrica. Un aumento della permeabilità al sucrosio dopo la somministrazione del farmaco potrebbe essere considerato un indice di gastrolesività (9, 10)

PAZIENTI E METODI

Quarantadue pazienti adulti affetti da artrosi a varia localizzazione sono stati arruolati, previo screening a scopo diagnostico in cui è stato effettuato un esame radiologico e degli esami di laboratorio. Sono stati arruolati soggetti ambo sessi con malattia in atto, prevalentemente localizzata a livello del ginocchio, dell'anca o delle mani, non trattata con

farmaci steroidei negli ultimi 2 anni o con salicilati ed altri FANS negli ultimi 7 giorni; i principali criteri di esclusione erano costituiti dalla presenza concomitante di gravi malattie epatiche, cardiache, renali, neoplastiche o endocrine, dalla presenza di patologie gastrointestinali acute o croniche o di forme artritiche secondarie, da una anamnesi positiva per allergie a FANS o salicilati, da una storia clinica di abuso di alcool o psicofarmaci, e dall'uso concomitante di antistaminici o di farmaci che influenzano la secrezione acida gastrica.

I pazienti sono stati suddivisi in 2 gruppi e, assegnati al trattamento per 10 giorni con Amtolmetina Guacil, alla dose di 1200 mg/die (1 compressa da 600 mg b.i.d.) per i primi 3 giorni e di 600 mg/die (1 compressa) per i restanti 7 giorni, da somministrarsi a stomaco vuoto oppure a stomaco pieno a seconda del gruppo di trattamento. Al fine di mantenere la doppia cecità è stato somministrato placebo indistinguibile prima o dopo i pasti principali alternativamente al trattamento attivo.

Nel corso della visita di screening e al termine dei 10 giorni di trattamento sono stati valutati, mediante scala semiquantitativa a 4 punti (0=segno o sintomo assente, 1=segno o sintomo lieve, 2=segno o sintomo moderato, 3=segno o sintomo intenso), i seguenti parametri dell'articolazione interessata: dolore spontaneo, dolore ai movimenti, funzionalità articolare e dolore articolare; lo screening globale è stato definito come la somma dei punteggi dei singoli segni o sintomi. Al termine del trattamento è stato fornito da ciascun sperimentatore un giudizio globale di efficacia, mediante utilizzo della seguente scala: -1=peggioramento, 0=nessun effetto, +1=lieve miglioramento, +2=buon miglioramento, +3=ottimo miglioramento.

La tollerabilità del farmaco a livello gastrointestinale è stata valutata mediante compilazione giornaliera, da parte dei pazienti, di uno specifico questionario nel quale è stata registrata l'eventuale insorgenza di nausea, vomito, pirosi, stipsi, diarrea e dolore addominale. Il test di permeabilità al sucrosio è stato effettuato in 8 pazienti secondo le seguenti modalità: i pazienti assumevano il giorno prima dell'inizio del trattamento 100 gr di sucrosio sciolti in 500 cc di acqua e raccoglievano le urine nelle 5 ore successive e ripetevano il test al termine del trattamento, quindi è stato effettuato il dosaggio dello zucchero escreto con le urine mediante HPLC. La tollerabilità globale è stata valutata mediante rilevamento degli eventi avversi e misurazione, ad inizio e fine trattamento, dei segni vitali di routine (frequenza cardiaca e pressione ar-

teriosa) e dei seguenti parametri di laboratorio: VES, AST, ALT, gammGT, creatininemia, azotemia, emocromo completo, glicemia, bilirubinemia, fosfatasi alcalina, uricemia, trigliceridi, colesterolo, esame generale delle urine. La compliance è stata valutata mediante conteggio del numero delle compresse consegnate e restituite da ciascun paziente rispettivamente alla visita di inizio trattamento e alla visita finale.

Aspetti etici

Ciascun paziente ha fornito il consenso informato scritto alla partecipazione allo studio prima dell'attivazione di qualsiasi procedura prevista dal piano sperimentale; il protocollo dello studio è stato approvato dal Comitato Etico.

Statistica

L'omogeneità dei dati alla visita basale è stata analizzata mediante t test di Student per dati indipendenti per le variabili continue, test U di Mann-Whitney per le variabili discrete e test esatto di Fisher per le variabili nominali. Lo score di malattia è stato analizzato mediante analisi della varianza per misure ripetute con confronti multipli entro trattamento e tra gruppi, mentre i singoli segni o sintomi sono stati valutati con test di Wilcoxon per dati appaiati e test U di Mann-Whitney, rispettivamente per i confronti entro trattamento e tra gruppi. Il giudizio clinico di efficacia è stato analizzato mediante test di linear trend. La tollerabilità a livello gastrointestinale è stata valutata mediante test esatto di Fisher, mentre i test di laboratorio sono stati analizzati mediante analisi della varianza

per misure ripetute, test di McNemar e test Chi-quadro. Per il test al sucrosio è stato utilizzato il test t di Student.

RISULTATI

Sono stati arruolati 42 pazienti, 28 maschi e 14 femmine, di età media pari a 65.4 ± 7.9 anni, 20 dei quali sono stati assegnati al trattamento a stomaco vuoto e 22 al trattamento a stomaco pieno. Le caratteristiche generali della casistica al tempo basale e la localizzazione del dolore nei due gruppi sono descritte nella tabella I: non sono state rilevate differenze statisticamente significative nel confronto tra trattamenti al tempo basale per tutte le variabili prese in esame. La durata media del trattamento è stata di 11.2 ± 2.7 giorni nel gruppo che ha assunto il farmaco a stomaco vuoto e di 10.7 ± 1.4 giorni nel gruppo trattato a stomaco pieno, con un numero medio totale di compresse utilizzate (era previsto un numero totale di 26 compresse per attivo e placebo), rispettivamente di 27.5 ± 1.9 e di 27.8 ± 1.9 nei 2 gruppi; la compliance è risultata pertanto più che soddisfacente in entrambi i gruppi. I risultati relativi allo score globale e ai singoli sintomi sono descritti nella tabella II: la riduzione media della somma dei punteggi è stata pari a -4.05 (C.I. al 95% da -4.82 a -3.28) nel gruppo trattato con Amtolmetina Guacil a stomaco vuoto e a -2.77 (C.I. al 95% da -3.55 a -2.00) nel gruppo trattato a stomaco pieno ($p < 0.001$ in entrambi i casi); il confronto tra gruppi ha mostrato una differenza pari al 31.6% e statisticamente significativa ($p = 0.023$)

Tabella I - Caratteristiche generali della casistica e localizzazione del dolore nei due gruppi di trattamento.

	Stomaco vuoto (n=20)	Stomaco pieno (n=22)
Età (anni): media \pm d.s.	65.3 \pm 8.1	65.5 \pm 7.9
Sesso (M/F)	13 M, 7 F	15 M, 7 F
Peso (kg): media \pm d.s.	72.3 \pm 11.3	69.0 \pm 9.5
Altezza (cm): media \pm d.s.	166.0 \pm 6.9	164.4 \pm 6.7
Localizzazione del dolore:		
ginocchio (n, %)	9 (45.0)	11 (50.0)
ginocchio e mani (n, %)	3 (15.0)	4 (18.2)
mani (n, %)	3 (15.0)	1 (4.5)
anca e ginocchio (n, %)	1 (5.0)	2 (9.1)
altre localizzazioni associate (n,%)	4 (20.0)	4 (18.4)
N.S. nel confronto tra gruppi per tutte le variabili		

Tabella II - Risultati relativi al punteggio globale e ai singoli sintomi o segni clinici nei due gruppi di trattamento.

	Stomaco vuoto (n=20)		Stomaco pieno (n=22)		Confronto tra gruppi
	Basale	Finale	Basale	Finale	
Score globale dei sintomi (media \pm d.s.)	7.95 \pm 1.73	3.90 \pm 1.59	7.27 \pm 1.86	4.50 \pm 1.99	P=0.023
Dolore spontaneo (media \pm d.s.)	2.05 \pm 0.69	1.10 \pm 0.72	1.96 \pm 1.09	1.14 \pm 0.89	P=0.562
Dolore ai movimenti (media \pm d.s.)	2.45 \pm 0.61	1.30 \pm 0.47	2.36 \pm 0.49	1.73 \pm 0.63	P=0.011
Funzionalità articolare (media \pm d.s.)	2.25 \pm 0.72	1.15 \pm 0.75	1.91 \pm 0.53	1.09 \pm 0.61	P=0.166
Tumefazione articolare (media \pm d.s.)	1.20 \pm 0.77	0.35 \pm 0.49	1.05 \pm 0.78	0.55 \pm 0.74	P=0.054
p<0.01 entro trattamento in entrambi i gruppi per tutte le variabili					

Tabella III - Tollerabilità gastrointestinale e generale nei due gruppi di trattamento (numero di pazienti con segnalazioni e gravità).

Sintomo descritto	Stomaco vuoto n=20	Stomaco pieno n=22
Nausea	1 (severo)	1 paziente (moderato)
Vomito	Nessun episodio	Nessun episodio
Pirosi gastrica	4 pazienti (3 lievi, 1 lieve/moderato)	4 pazienti (4 lievi)
Stitichezza	2 pazienti (2 moderato)	1 paziente (lieve)
Dolore addominale	1 paziente (lieve/moderato)	1 paziente (lieve)
Diarrea	Nessun episodio	1 paziente (lieve)
Altri sintomi generali (vampate di calore)	1 paziente (moderato)	Nessun episodio
N.S. nel confronto tra gruppi		

a vantaggio del gruppo che ha assunto il farmaco a stomaco vuoto. I risultati relativi ai singoli sintomi o segni funzionali mostrano un miglioramento statisticamente significativo in entrambi i gruppi per tutte le variabili considerate ($p<0.01$), con una differenza tra gruppi significativa ($p=0.012$) per il dolore ai movimenti e ai limiti della significatività ($p=0.054$) per la tumefazione articolare, sempre a vantaggio dell'assunzione a stomaco vuoto. L'analisi del giudizio globale di efficacia non ha mostrato differenze significative nel confronto tra gruppi.

I risultati relativi alla tollerabilità gastrointestinale e generale nelle due modalità di somministrazione sono descritti nella tabella III: il numero di pazienti con segnalazioni di eventi a carico del tratto G.I. è stato di 9 nel gruppo che ha assunto Amtolmetina Guacil a stomaco vuoto e di 8 nel gruppo controllo (N.S. tra gruppi); gli eventi sono stati prevalen-

temente concentrati nei primi tre giorni di trattamento a dose doppia e si sono spontaneamente risolti, senza che fosse necessario sospendere il trattamento in alcun caso.

Non sono state rilevate differenze significative nel confronto tra gruppi per i segni vitali (frequenza cardiaca e pressione arteriosa) e per i parametri di laboratorio. È stata descritta una riduzione significativa al tempo finale dei valori di colesterolo totale e di azotemia nel gruppo che ha assunto il farmaco a stomaco vuoto; questa variazione sembra essere casuale e di scarso significato clinico.

Per quanto riguarda il test di permeabilità al sucrosio è stata rilevata una riduzione significativa della escrezione urinaria dopo il trattamento negli 8 pazienti studiati, indice di una diminuita permeabilità della mucosa gastrica allo zucchero e quindi segno indiretto di integrità della mucosa

Tabella IV - Valori medi dell'escrezione urinaria di sucrosio basale e dopo assunzione di Amtolmetina Guacil.

Concentrazione di sucrosio basale (mg/l)	Concentrazione di sucrosio dopo assunzione di Amtolmetina Guacil (mg/l)
1.709 \pm 0.851	0.499 \pm 0.415
p< 0.001	

(Tab. IV). La valutazione statistica è stata effettuata senza considerare se il farmaco era stato assunto a stomaco pieno o a stomaco vuoto, in quanto il test è stato eseguito in 5 pazienti che hanno assunto il farmaco a stomaco vuoto e in 3 che hanno assunto il farmaco a stomaco pieno, per cui non è stato possibile effettuare una valutazione attendibile per singolo gruppo.

DISCUSSIONE

La gastrolesività da FANS rappresenta probabilmente uno dei principali problemi iatrogeni nel trattamento sintomatico e a lungo termine di malattie invalidanti croniche. Gli studi ad oggi condotti sulle possibilità di ridurre questo effetto mediante accorgimenti posologici, quali l'assunzione in concomitanza con i pasti principali, hanno dato risultati contrastanti: in particolare è stato dimostrato che nel volontario sano non vi sono variazioni nella lesività gastrica indotta da aspirina sia quando viene assunta due ore prima dei pasti che quando somministrata insieme al cibo (11).

È altresì possibile che la somministrazione in concomitanza dei pasti, se da un lato può limitare il contatto del farmaco con la mucosa gastrica, dall'altro può ridurre l'assorbimento e quindi l'efficacia. Una certa importanza può essere data all'orario di somministrazione poiché la mucosa gastrica può rispondere in maniera diversa agli agenti lesivi nel corso della giornata: ad esempio sembra che l'aspirina eserciti la massima lesività quando viene assunta nelle ore mattutine (12), mentre l'ibuprofen sembra esercitare una maggiore tossicità quando assunto alla sera. Una maggiore importanza viene data alla dose di farmaco somministrata, anche se la lesività da FANS è solo in parte dose-dipendente. È comunque stato dimostrato per aspirina una soglia minima in grado di mantenere l'efficacia ma incapace di inibire le prostaglandine gastriche e di indurre lesioni della mucosa (13). In questo studio abbiamo valutato l'efficacia analgesica e la tollerabilità di Amtolmetina Guacil somministrata prima e dopo i pasti principali in pazienti con artrosi sintomatica di varia localizzazione; precedenti esperienze hanno posto in evidenza l'ottimo profilo di tollerabilità di questo nuovo farmaco, che si è rilevato superiore a quello di paracetamolo (14,15), un farmaco notoria-

mente privo di attività lesiva a carico della mucosa gastrica.

I risultati hanno evidenziato una superiore efficacia nel ridurre la sintomatologia a carico dell'articolazione interessata quando Amtolmetina Guacil è stata assunta a stomaco vuoto, con una differenza pari a 31.6% tra le due diverse modalità di somministrazione; anche i confronti relativi ai singoli sintomi hanno mostrato vantaggi evidenti, a favore dell'assunzione a stomaco vuoto, per il dolore ai movimenti e per la tumefazione articolare.

L'analisi della tollerabilità non ha evidenziato differenze statisticamente significative tra i 2 gruppi; infatti l'incidenza di eventi nei 2 gruppi è stata pressochè sovrapponibile in quanto sono stati segnalati disturbi a carico del tratto gastrointestinale da 9 e da 8 pazienti rispettivamente per il gruppo che ha assunto il farmaco a stomaco vuoto e per il gruppo che ha assunto il farmaco a stomaco pieno. La comparsa di tali eventi è, comunque, descritta nei primi 3 giorni di trattamento con dose iniziale doppia e non più insorti nei giorni successivi. Peraltro la valutazione della tollerabilità generale sistemica sembra confermare, sebbene per un periodo di trattamento limitato a 10 giorni, la sicurezza d'impiego di questo farmaco. I vantaggi, in termini di efficacia nella riduzione dei sintomi, legati alla possibilità di somministrare il farmaco a stomaco vuoto rendono possibile il trattamento sintomatologico al bisogno e una migliore aderenza agli schemi terapeutici in termini di compliance, particolarmente utile per un impiego a lungo termine. Inoltre i dati relativi alla tollerabilità sembrano indicare che Amtolmetina Guacil, quando assunta in corso di terapia di mantenimento, può essere somministrata a stomaco vuoto senza che il profilo di safety venga modificato.

Anche i risultati del test al sucrosio, pur effettuati su di un numero ridotto di casi, sembrano indicare che l'Amtolmetina Guacil non solo non è gastrolesiva, ma addirittura induce una diminuzione della permeabilità della mucosa a conferma delle proprietà gastroprotettive legate alla presenza del radicale vanillico.

I risultati di questo studio indicano pertanto che l'efficacia sintomatica di Amtolmetina Guacil viene potenziata quando il farmaco è assunto a stomaco vuoto, con mantenimento delle prerogative di tollerabilità di questo farmaco rispetto ai FANS tradizionali.

RIASSUNTO

Per valutare l'efficacia e la tollerabilità di Amtolmetina Guacil, somministrata a stomaco pieno e a stomaco vuoto, 42 pazienti affetti da artrosi sono stati trattati con i due diversi schemi, in doppio cieco per gruppi paralleli. Come parametri di efficacia sono stati considerati il dolore spontaneo e ai movimenti, la funzionalità, il dolore articolare; la tollerabilità gastrica è stata valutata mediante un diario giornaliero, la tollerabilità generale mediante registrazione di eventi avversi, segni vitali e parametri di laboratorio. Il farmaco è risultato efficace in entrambi i gruppi, con un miglioramento più evidente nel gruppo che ha assunto il farmaco a stomaco vuoto. La tollerabilità generale è stata buona; per la tollerabilità gastrica sono stati registrati alcuni eventi indesiderati, scomparsi spontaneamente con la riduzione della dose. Si conclude per una migliore efficacia di Amtolmetina Guacil assunta a stomaco vuoto, con conseguenti vantaggi in termini di compliance e di possibile utilizzo al bisogno.

Parole chiave: Amtolmetina Guacil - artrosi - efficacia - tollerabilità - sucrosio.

Key words: Amtolmetin Guacyl - osteoarthritis - efficacy - tolerability - sucrose.

BIBLIOGRAFIA

1. Tubaro E, Belogi L, Mezzadri CM. The mechanism of action of amtolmetin guacyl, a new gastroprotective non-steroidal anti-inflammatory drug. *Eur J Pharmacol* 2000; 387(2): 233-244.
2. Tubaro E, Belogi L, Mezzadri CM, et al. Studies on the gastric tolerability of the new nonsteroidal anti-inflammatory drug amtolmetin guacyl. *Arzneimittel Forschung* 1995; 45: 1298-1302.
3. Pisano C, Grandi D, Morini G, et al. Gastroprotective effect of new anti-inflammatory drug amtolmetin guacyl in the rat: involvement of nitric oxide. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 713-724.
4. Bianchi Porro G, Montone F, Lazzaroni M, et al. Clinical and gastroscopic evaluation of amtolmetin guacyl versus diclofenac in patients with rheumatoid arthritis. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31: 378-385.
5. Alicicco E, Delfino M, Kleszezynski D. Clinical trial comparing a new NSAID with 2 different dosages and diclofenac in patients with arthralgia in acute phase. *Clin Ther* 1995; 146: 595-601.
6. Meloni P, Depuro G, Gara L, et al. Evaluation of the effectiveness and tolerability of MED 15 vs. piroxicam in patients with acute epicondylitis. *Clin Ther* 1995; 146: 453-456.
7. Lingotti M, Ciarimboli M, Porfido FA, et al. An evaluation of the therapeutic activity and tolerance of ST-679 in patients with osteoarthritis at different sites. A controlled double-blind study vs. tolmetin. *Clin Ther* 1993; 142: 29-40.
8. Tavella A, Urini G. A clinical study on the anti-inflammatory activity and gastrointestinal tolerability of Amtolmetin Guacil, a new NSAID, compared with diclofenac in aged patients with osteoarticular diseases. *Clin Ther* 1997; 148: 543-548.
9. Sutherland LR, Verhoef M, Wallace JL, Van Rosendaal G, Crutcher R, Meddings JB. A simple, non-invasive marker of gastric damage: sucrose permeability. *Lancet* 1994; 343: 998-1000.
10. Meddings JB, Sutherland LR, Byles NI, Wallace JL. Sucrose: a novel permeability marker for gastroduodenal disease. *Gastroenterology* 1993; 104: 1619-26.
11. Cole AT, Brundell S, Hudson N, et al. Ranitidine, aspirin, food and the stomach. *Br Med J* 1992; 304: 544-545.
12. Moore JG, Goo RH. Day and night aspirin-induced gastric mucosal damage and protection by ranitidine in man. *Chronobiol Int* 1987; 4: 111-116.
13. Prichard PJ, Kitchingman GR, Walt RP, et al. Human gastric mucosal bleeding-induced by low dose aspirin, but not warfarin. *BR Med J* 1989; 298: 493-496.
14. De Santis E, La Pinta M, Nolfi G. An evaluation of the analgesic activity and tolerance of ST-679 in patients with pain following orthopedic and traumatological intervention. *Clin Ther* 1993; 142: 53-59.
15. Nappi C, Nolfi G, La Pinta M, et al. The treatment of postoperative pain in obstetrical-gynecologic surgery. A comparative study between ST-679 and paracetamol. *Clin Ther* 1993; 142: 47-52.